

- 13) Yamaguchi M, Fujimura K, Kanegane H, Toga-Yamaguchi H, Chopra R, Okamura N: Mislocalization or low expression of mutated Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein. Int J Hematol 94 : 54-62 2011
- 14) Otera H, Yamamoto G, Matsubara K, Nishimura K, Kumaki M, Nigami H, Takafuta T: Clinical study of the time course of clinical symptoms of pandemic (H1N1) 2009 influenza observed in young adults during an initial epidemic in kobe, Japan. Intern Med 50: 1163-1167, 2011
- 15) 藤村欣吾、宮川義隆、倉田義之、桑名正隆、富山佳昭、村田 満 : 成人特発性血小板減少性紫斑病 : 治療の参照ガイド (厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」) 臨床血液 (印刷中)
- 16) 藤村欣吾 : 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するヘリコバクターピロリ菌除菌療法 検査と技術 39(1): 31-36, 2011
- 17) 藤村欣吾 : ループスアンチコアグラーント (LA) 臨床検査ガイド 2011~2012 文光堂 東京 637-639、2011. 3
- 18) 杉原清香、藤村欣吾 : 紫斑病 病気と薬 パーフェクト BOOK 2011 薬局 (2011年3月増刊号) 南山堂 東京 Vol. 62 No 4 (786-790) 2011
- 19) 杉原清香、藤村欣吾 : 出血傾向 病気と薬 パーフェクト BOOK 2011 薬局 (2011年3月増刊号) 南山堂 東京 Vol. 62 No 4 (158-159) 2011
- 20) 藤村欣吾 3) 特発性血小板減少性紫斑病 ②成人 静注用免疫グロブリン製剤ハンドブック (監修 正岡徹) メディカルレビュー社 大阪 (79-90) 2011
- 21) 藤村欣吾 止血・凝固系の異常 : 特発性血小板減少性紫斑病 year note ATLAS 4th edition MEDIC MEDIA 東京 32 2011
- 22) 西山美保, 林 悟, 兜森 修, 山西八郎, 末久悦次, 倉田義之, 柏木浩和, 富山佳昭. 多項目自動血球分析装置 XE-5000 を用いた幼若血小板比率 (IPF%) 測定における抗凝固剤と保存温度の影響 - 抗凝固剤 CTAD と室温保存の有用性 -. 臨床病理 59:452-458, 2011
- 23) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 - 最近の話題. 細胞 43:18-21, 2011
- 24) 富山佳昭. 血小板の活性化機能 : ADP の果たす役割. 人工血液 18:151-153, 2010 (2011年に発行)
- 25) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 - 最近の話題. Medicament News 2049:5-6, 2011
- 26) 富山佳昭. P2Y<sub>12</sub> 受容体阻害抗血小板薬. カレントセラピー 29:59-63, 2011
- 27) 富山佳昭. 今後の抗血小板療法. 血栓と循環 19:305-310, 2011
- 28) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療戦略と血小板増加薬の適応. 血液フロンティア 21:997-1003, 2011
- 29) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態と新規治療法. SRL 宝函

- 32:33-42, 2011
- 30) 富山佳昭. トロンボポエチン受容体作動薬による難治性 ITP の治療. 臨床血液 52:627-632, 2011
- 31) 富山佳昭. 新規抗血小板薬の開発. 脈管学 51:301-307, 2011
- 32) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 専門医のための薬物療法 Q&A (小松則夫, 片山直之, 富山佳昭編), 中外医学社, 東京, 2011, pp314-323
- 33) 桑名正隆: ここまでわかった自己免疫疾患: 免疫性血小板減少症. 臨床検査 55(11): 1212-1219, 2011.
- 34) 桑名正隆: 免疫性血小板減少症の病態. 臨床血液 52(6): 350-355, 2012.
- 35) 宮川義隆, 「特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法」、血液・腫瘍科、61(6), 714-718 (2011)
- 36) 宮川義隆, 「特発性血小板減少性紫斑病の新しい治療」、血液フロンティア、21(3), 83-94 (2011)
- 37) 宮川義隆, 「難治性 ITP の救世主登場」、日本医事新報、No. 4536, 48-49 (2011)
- 38) 宮川義隆, 「特発性血小板減少性紫斑病に対するトロンボポエチン受容体作動薬の臨床導入」、血液内科、63, 369-375 (2011)
- 39) Matsubara Y: Low Responsiveness to Antiplatelet Drugs. J Jpn Coll Angiol 51: 309-314, 2011
- 40) 松原由美子: 血栓症に関する Q & A, Q16 血小板機能検査の POCT (point-of-care testing) についていくつかご紹介ください 血栓と循環 19 (1): 63-64, 2011
- 41) 小野友佳子, 松原由美子: 消化管出血検査値の読み方・考え方 救急・集中医療 23 (11・12): 1769-1774, 2011
- 学会発表
- 1) Tadokoro S, Nakazawa T, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y (Oral)  $\alpha$ -actinin stabilizes integrins to a low-affinity ligand-binding state in resting platelets. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2011.7.23-28, Kyoto, Japan, Ikeda Y)
- 2) Nakazawa T, Kamae T, Kiyomizu K, Tadokoro S, Honda S, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y (Poster) Agonist induced  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 activation in genetically engineered human megakaryoblastic cell line, CMK. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2011.7.23-28, Kyoto, Japan, Ikeda Y)
- 3) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Kamae T, Tadokoro S, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y (Poster) Identification of epitopes and critical residues for binding of platelet-associated anti-GPIIb/IIIa autoantibodies in patients with chronic immune thrombocytopenia. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2011.7.23-28, Kyoto, Japan, Ikeda Y)
- 4) Tomiyama Y: (Symposium) Where are we now?: Biology and development of ITP

- treatment. Symposium "For Better Life of Adult Chronic ITP" (2011.9.30, Seoul, Korea, Lee J)
- 5) Nakazawa T, Tadokoro S, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Tomiyaama Y, Kanakura Y (Poster and Oral) Agonist stimulation, talin-1, and kindlin-3 are crucial for  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 activation in a human megakaryoblastic cell line, CMK. The American Society of Hematology 53rd Annual meeting (2011.12.10-13, San Diego, USA, Sadler JE)
- 6) 第 73 回日本血液学会学術集会 (2011.10.14-16, 愛知, 直江知樹)  
Masafumi Yamaguchi, Kingo Fujimura, Hirokazu Kanegane, Hanae Toga, Naoki Okamura Transcriptional regulation of SBDS gene
- 7) 第 73 回日本血液学会学術集会 (2011.10.14-16, 愛知, 直江知樹)  
富山佳昭 (コーポレートセミナー) ITP における TPO 受容体作動薬の治療選択.
- 8) 第 73 回日本血液学会学術集会 (2011.10.14-16, 愛知, 直江知樹) 清水一亘, 柏木浩和, 中澤剛士, 釜江 剛, 田所誠司, 本田繁則, 富山佳昭, 金倉 讓 (ポスター) Identification of epitopes and critical residues for binding of platelet-associated anti-GPIIb/IIIa autoantibodies in chronic ITP
- 9) 第 73 回日本血液学会学術集会 (2011.10.14-16, 愛知, 直江知樹)  
宮川義隆, 藤村欣吾, 富山佳昭, 倉田義之, 岡本真一郎, 桑名正隆, 菊池佳代子, 阿部貴行, 佐藤裕史, 村田 満, 金倉 讓, 池田康夫(口演) 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験の研究計画
- 10) 第 73 回日本血液学会学術集会 (2011.10.14-16, 愛知, 直江知樹)  
Katsutani S, Tomiyaama Y, Kimura A, Miyakawa Y, Okamoto S, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Ishii K, Ikeda Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y (口演) Long-term safety and efficacy of eltrombopag in patients with previously treated chronic ITP.
- 11) 第 18 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム (2011.10.21, 埼玉, 藤井寿一)  
富山佳昭 (シンポジウム) 血小板減少/機能異常症治療の最近の話題.
- 12) 第 96 回近畿血液学会地方会 (2011.11.12, 大阪, 通堂 満)  
富山佳昭 (教育講演) ITP 治療におけるトロンボポエチン受容体作動薬の位置付け.
- 13) Nishimoto T, Satoh T, Simpson E, Ni H, Takeuchi T, Kuwana M: Emergence of polyclonal autoantibody responses to multiple platelet surface glycoproteins in regulatory T cell-deficient mice. The 98th Annual Meeting of American Association of Immunology (San Francisco). 2011. 5.
- 14) 桑名正隆: 免疫性血小板減少症の病態における *H. pylori* の役割. 第 17 回ヘリコバクター学会学術集会 (富山). 2011. 6.
- 15) Nishimoto T, Satoh T, Simpson E, Ni

H, Takeuchi T, Kuwana M: Emergence of polyclonal autoantibody responses to multiple platelet surface glycoproteins in regulatory T cell-deficient mice with immune thrombocytopenia. The 23rd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Kyoto). 2011. 7.

16) Nishimoto T, Kumagai F, Monno M, Takeuchi T, Kuwana M: T helper type 1-bias in a regulatory T cell-deficient mouse model for immune thrombocytopenia. The 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology (San Diego). 2011. 12.

17) Ono Y, Matsubara Y, Iida K, Suzuki H, Ikeda Y, Okamoto S, Murata M. Induction of Megakaryocytes from Fibroblasts by p45NF-E2/Maf 第 73 回 日本血液学会 (2011)

18) Matsubara Y, Ono Y, Suzuki H, Arai F, Suda T, Murata M, Ikeda Y. Differentiation of OP9 Bone Marrow Stroma Cells into Megakaryocytes and Platelets via a p45NF-E2-mediated Mechanism. XXIII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2011

19) Wang Y, Ono Y, Ikeda Y, Okamoto S, Murata M, Poncz M, Matsubara Y. Induction of Megakaryocytes from Fibroblasts by p45NF-E2/Maf. 011 Blood Supp (#908) 53<sup>rd</sup> The American Society of Hematology. 2011

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

様式2号-10-1 10 特発性血小板減少性紫斑病 臨床調査個人票 (1. 新規、2. 再発) 医師記入用

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生年月日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日生 (満 歳)	
氏名								
住所	郵便番号				出生 都道府県		発病時在住 都道府県	
	電話 ( )							
発病年月 (再発)	1. 昭和 年 月 2. 平成 (満 歳)		初診年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成 年 月 日		保険 種別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 後 7. 無保険	
身体障害者 手帳	1. あり (等級 級) 2. なし		介護認定		1. 要介護 (要介護度 ) 2. 要支援 3. なし			
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ( ) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)							
家族歴	1. あり 2. なし 3. 不明 ありの場合 (続柄 )		受診状況	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 ( /月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他 ( )				
発症と経過 (具体的に記述)								
[WISH入力不要]								
発病 (再発) からの期間	1. 3カ月未満 2. 3~12カ月未満 3. 12カ月以上							
病状及び所見								
A. 出血症状	1. あり 2. なし		ありの場合、1. 紫斑 2. 歯肉出血 3. 鼻出血 4. 血尿 5. 下血 6. 月経過多 7. 脳出血 8. その他 ( )					
B. 末梢血検査	平成 年 月 日		C. その他、参考となる検査所見 (検査されている場合はご記入ください)					
(最近6カ月以内で血小板数が最低のもの)			抗血小板自己 抗原検査	抗GP1Ib/IIIa抗体	1. 陽性 2. 陰性			
白血球形態異常	1. あり 2. なし		抗GP1b抗体	1. 陽性 2. 陰性				
赤血球形態異常	1. あり 2. なし		その他の抗GP抗体	1. 陽性 2. 陰性				
白血球数	/mm <sup>3</sup>		網状血小板比率	1. 高値 2. 正常				
赤血球数	万/mm <sup>3</sup>		血中トロンボポエチン値	1. 高値 2. 正常				
ヘモグロビン	g/dl		HBs抗原	1. 陽性 2. 陰性				
MCV (平均赤血球容積)	fl		抗HCV抗体	1. 陽性 2. 陰性				
血小板数	万/mm <sup>3</sup>		ヘリコバクター・ピロリ菌	1. 陽性 2. 陰性				
白血球分画	好中球	%	骨髓検査 有核細胞数 万/μl 巨核球数 /μl M/E比					
	リンパ球	%	骨髓所見					
	好酸球	%	骨髓染色体検査所見 (1. 正常 2. 異常 3. 実施せず)					
	好塩基球	%	異常の場合、所見を記入					
	単球	%						
鑑別診断								
以下のすべての疾患を 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない								
1. 再生不良性貧血 2. 骨髓異形成症候群 3. 白血病 4. 血栓性血小板減少性紫斑病 5. 薬剤性血小板減少症 6. 膠原病 7. 抗リン脂質抗体症候群 8. 先天性血小板減少疾患 9. 肝硬変 10. HIV感染症								
現在までの治療状況								
治療	1. 無治療 2. 治療あり (治療ありの場合、下記の治療した項目に○をしてください)							
実施した治療	1. ピロリ除菌 2. 副腎皮質ステロイド 3. 脾摘 4. 免疫抑制剤 5. 免疫グロブリン大量療法 6. ダナゾール 7. トロンボポエチン受容体作動薬 8. 血小板輸血 9. リツキシマブ 10. その他 ( )							
医療機関名								
医療機関所在地								
医師の氏名	印		電話番号 ( )		記載年月日:平成 年 月 日.			
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)								
症状が悪化したことを医師が確認した年月日	平成 年 月 日							
特定疾患登録者証交付年月日	平成 年 月 日							

注) 1. 記入漏れのある場合や鑑別診断が不十分な場合は、認定できないことがありますのでご注意ください。  
再生不良性貧血、骨髓異形成症候群などの鑑別診断が必要な場合は、骨髓検査を実施すること。  
2. 認定となった場合の有効期間の開始日は、保健所受理日からとなります。早めの手続きにご協力をお願いします。

様式2号-10-2 10 特発性血小板減少性紫斑病 臨床調査個人票 (1. 更新) 医師記入用

ふりがな 氏名			性別	1. 男 2. 女	生年月日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日 (満 歳)
住所	郵便番号		出生都道府県		発病時在住都道府県		
	電話 ( )						
発病年月	1. 昭和 年 月 2. 平成 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 年 月 2. 平成	保険種別		1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 後 7. 無保険	
身体障害者手帳	1. あり (等級 級) 2. なし		介護認定		1. 要介護 (要介護度 ) 2. 要支援 3. なし		
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ( )) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)					初回認定年月 1. 昭和 年 月 2. 平成 年 月	
受診状況 (最近1年)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 ( /月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 ( )						
<b>病状及び所見</b>							
発症と経過 (前回申請からの変化を中心に具体的に記述)							
【WISH入力不要】							
この1年間の出血症状 (複数選択可) 1. 紫斑 2. 菌肉出血 3. 鼻出血 4. 血尿 5. 下血 6. 月経過多 7. 脳出血 8. その他 ( ) 9. なし							
現在の出血症状 (複数選択可) 1. 紫斑 2. 菌肉出血 3. 鼻出血 4. 血尿 5. 下血 6. 月経過多 7. 脳出血 8. その他 ( ) 9. なし							
この1年間の最低値 血小板数 万/ $\mu$ l 検査日:平成 年 月 日							
現在の検査成績 血小板数 万/ $\mu$ l 検査日:平成 年 月 日							
<b>現在までの治療状況</b>							
治療	現在行っている治療 (記入時点で行っている治療)				全経過での既治療		
1. ビロリ菌除菌	1. 施行中、 2. 施行後経過観察中				1. 施行 2. 未施行		
2. 副腎皮質ステロイド	プレドニゾン換算 mg/日				1. 施行 2. 未施行		
3. 脾摘	1. 施行後経過観察中				1. 施行 2. 未施行		
4. 免疫抑制剤	薬剤名 ( ) と投与量 ( )				1. 施行 2. 未施行		
5. 免疫グロブリン大量療法	1. 400mg/kg/日×5日間、 2. 1,000mg/kg/日×2日間				1. 施行 2. 未施行		
6. トロンボポエチン受容体作動薬	薬剤名 (1. ロミプロスチム $\mu$ g/Kg体重あたり) 投与量 (2. エルトロンボパグ mg 1日投与量)				1. 施行 2. 未施行		
7. 血小板輸血	血小板輸血 ( ) 単位、月に ( ) 回				1. 施行 2. 未施行		
8. リツキシマブ	1. 施行中、 2. 施行後経過観察中				1. 施行 2. 未施行		
9. ダナゾール	投与量 ( mg/日)				1. 施行 2. 未施行		
10. その他	薬剤名 ( )、投与量 ( )				1. 施行 2. 未施行		
この1年間の経過	1. 治療 2. 軽快 3. 不変 4. 徐々に悪化 5. 急速に悪化 6. その他 ( )						
<b>現在までの合併症</b>							
合併症	この1年間の合併症				全経過での合併症		
1. 脳出血	1. あり 2. なし ありの場合、脳出血時の血小板数 万/ $\mu$ l				1. あり 2. なし		
2. 重症感染症	1. あり 2. なし ありの場合、病名 ( )				1. あり 2. なし ありの場合、病名 ( )		
3. 糖尿病	1. あり 2. なし				1. あり 2. なし		
4. 病的骨折	1. あり 2. なし ありの場合、骨折部位 ( )				1. あり 2. なし ありの場合、骨折部位 ( )		
5. 悪性腫瘍	1. あり 2. なし ありの場合、病名 ( )				1. あり 2. なし ありの場合、病名 ( )		
6. その他	1. あり 2. なし ありの場合、病名 ( )				1. あり 2. なし ありの場合、病名 ( )		
医療上の問題点							
[WISH入力 不要]							
医療機関所在地・医療機関名							
				電話番号 ( )			
医師の氏名		印		記載年月日:平成 年 月 日			

総説  
成人特発性血小板減少性紫斑病  
治療の参照ガイド

厚生労働省難治性疾患克服研究事業  
「血液凝固異常症に関する調査研究」

藤村 欣吾<sup>(1)</sup>、宮川 義隆<sup>(2)</sup>、倉田 義之<sup>(3)</sup>、桑名 正隆<sup>(4)</sup>、  
富山 佳昭<sup>(5)</sup>、村田 満<sup>(6)</sup>

- <sup>(1)</sup> 広島国際大学薬学部病態薬物治療学、<sup>(2)</sup> 慶應義塾大学医学部血液内科、  
<sup>(3)</sup> 四天王寺大学人間福祉学科、<sup>(4)</sup> 慶應義塾大学医学部リウマチ内科、  
<sup>(5)</sup> 大阪大学医学部付属病院輸血部、<sup>(6)</sup> 慶應義塾大学病院臨床検査医学

Reference guide for management of adult idiopathic thrombocytopenic  
purpura (ITP)

Blood Coagulation Abnormalities from Research on intractable diseases of  
Ministry of Health and Labour

Kingo FUJIMURA<sup>(1)</sup>, Yoshitaka MIYAKAWA<sup>(2)</sup>, Yoshiyuki KURATA<sup>(3)</sup>,  
Masataka KUWANA<sup>(4)</sup>, Yoshiaki TOMIYAMA<sup>(5)</sup>, Mitsuru MURATA<sup>(6)</sup>

<sup>(1)</sup> Division of Clinical Pharmacotherapeutics, Department of Pharmaceutical  
Science, Hiroshima International University

<sup>(2)</sup> Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Keio University  
School of Medicine

<sup>(3)</sup> Department of Human Welfare, Shitennoji University

<sup>(4)</sup> Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio  
University School of Medicine

<sup>(5)</sup> Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital

<sup>(6)</sup> Department of Laboratory Medicine, Keio University School of Medicine

Corresponding author : 藤村 欣吾

住所 : 〒737-0112 呉市広古新開 5-1-1

TEL : 0823-73-8296, FAX : 0823-73-8981

E-mail : [k-fujimu@ps.hirokoku-u.ac.jp](mailto:k-fujimu@ps.hirokoku-u.ac.jp)

Key words : ITP, Management, reference guide, refractory

## 成人特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の「治療の参照ガイド」の作成と公表に当たって

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究班では研究事業の一環として特発性血小板減少性紫斑病の治療ガイドライン作成にあたってきたが、今回の改訂版をガイドラインとするには下記のような問題点があり、「治療の参照ガイド」として公表することにした。

すでに特発性造血障害に関する調査研究班から小峰 光博（臨床血液 47 巻 26-68、2006）により、最近では小澤 敬也らにより特発性造血障害の「診療の参照ガイド」（平成 22 年度改訂版）が公表されている。この冒頭に「診療ガイドライン」ではなく、「診療の参照ガイド」にした説明がなされているが、ITP 治療に関しても同様な背景から成り立っており「治療の参照ガイド」とした。すなわち ITP の治療は、すでに本邦を含め諸外国でも認識されているように、高いエビデンスに基づいた治療法は少なく、多くが専門家の経験を背景に進められており、エビデンスの高い治療ガイドラインとするには問題がある。さらに新たな治療法については臨床研究段階であり、それに加え保険適用のない治療も含まれており、臨床の現場で制約なしに広く適応するにも問題がある。そこで現時点における世界の情報を取り入れ、研究班の研究成果と専門家の知見を踏まえ、本邦の実状に即した「ITP 治療の参照ガイド」として発表することにした。なお ITP 治療の参照ガイドは、同作成委員会が起案し、血液凝固異常症に関する調査研究の分担研究者、研究協力者の意見を反映させた上で、日本血液学会の学術雑誌である臨床血液に投稿した。

この治療の参照ガイドは、「血液凝固異常症に関する調査研究班」がこれまで活動してきた成果を、臨床現場に還元する方策として作成したもので、有益かつ参考になると考えているが、勧告といった制約力を有するものではないことをご理解いただいた上で、実地診療に活用していただければ幸いである。

**特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド作成委員会  
委員一同**



はじめに

本邦における特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療指針 (ガイドライン) は、1989 年に「特発性造血器障害調査研究班」により「特発性血小板減少性紫斑病診断・治療の手引き」として初版が発表された。この治療指針では、血小板数よりも出血症状の有無によって治療の適応を決め (1)、治療としてはまず副腎皮質ステロイド療法を選択し、これに不応の症例に対して脾臓摘出 (脾摘) 療法を推奨し、以来この流れが標準的治療として定着してきた。

このガイドラインに基づく治療成績のまとめでは、最終的に治療抵抗症例が約 30% 存在することがあきらかとなっている (2)。

近年臨床症状と血小板数に基づいた予後に関する解析が進み、治療開始基準に血小板数と臨床症状の両者に重きを置く傾向が見られる。また疫学調査により、ITP の罹病年齢が本邦を始め世界的に若年から中・高年齢にシフトしていることがあきらかにされている (3-6)。さらに、本邦においてはヘリコバクター・ピロリ菌陽性 ITP 症例の約半数が、除菌療法により血小板増加を示す臨床研究、基礎研究が多く報告されてきた (7-10)。

これらの点を踏まえ、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症の調査研究班」(以下血液凝固異常症研究班) では、平成 14 年より本邦 ITP に対する病態に立脚した診断基準の作成や (11)、臨床疫学調査を行い、これらを基に本邦に則した、新たな治療ガイドラインを作成することを目標の一つにしてきた。この度、従来の治療指針を基本に、今回認可された新たな治療薬であるトロンボポエチン受容体作動薬を組み込んだ、ITP 診療に関する治療参照ガイドを作成した。

なお、ITP はその成因に免疫異常が関与することから、最近では免疫性血小板減少性紫斑病 (primary immune thrombocytopenia) と名称が変更され日常的となっている。しかし、特定疾患治療研究事業の対象疾患 (56 疾患) には特発性血小板減少性紫斑病の名称が使用され、さらに難治性疾患克服事業においても特発性血小板減少性紫斑病の名称が用いられている。このため、本論文でも従来通り、本疾患の名称を特発性血小板減少性紫斑病とした。

## ITP 治療に対する基本概念

ITP 治療経験の蓄積や長期的な臨床経過の追跡による科学的な検証により、ITP における血小板減少がすべて治療の対象ではないことが世界的に一致した意見となりつつある。すなわち無治療でも 5~10% の症例は自然に血小板数が回復することや、出血傾向を主体とする臨床症状や血小板数によって ITP を層別化し正常健常人との予後を比較した結果、血小板数 3 万/ $\mu$ l 以上では、一般人口と比較して生命予後に大きな差がないことが疫学的見地からあきらかにされた

(3, 4)。また現在の治療法による反応性、副作用を勘案すると ITP に因る出血死と治療による副作用死亡がほぼ同じであるなど、長期予後を考えると血小板 3 万/ $\mu$ l 以上の症例については無治療経過観察が必ずしもマイナス要因ではないことが示されている (12, 13, 14)。

すでに 1996 年に血液専門医の治療経験に基づいて作成された米国の ITP 治療ガイドライン (15) や、これを基に疫学的エビデンスを加えて 2003 年に発表された英国のガイドライン (16)、また最近発表された国際的な共通認識に基づいた治療指針 (17)、さらには今年米国血液学会による EBM に基づいた ITP の診断・治療ガイドライン (18) などでは治療対象症例を血小板数、出血症状の程度から層別化し治療対象症例を明確化している。

以上より当面の治療目標は、血小板数を正常化するのが治療の目標ではなく、出血を防ぐレベルに血小板数を維持することになる。

一方、ITP の治療はその病態から、大きく 3 種類の治療戦略が挙げられる: 1) 抗血小板抗体の産生抑制、2) 抗血小板抗体が結合した血小板の貪食部位の除去或いは貪食能の抑制、3) 血小板産生能低下の改善、である。歴史の長い副腎皮質ステロイドホルモンを中心とした免疫抑制療法と脾臓摘出 (脾摘) 療法は、現在でも重要な治療である。また血小板産生を刺激するトロンボポエチン受容体作動薬による治療も新しい選択肢となっている。

これらの ITP 治療は、トロンボポエチン受容体作動薬を除き無作為化比較試験から得られた知見は少ない。多くは経験的蓄積や後方視的臨床研究から得られた治療法である事を念頭に置き、一般的には個々の症例に応じた治療を行うことが基本となる。従って以下に述べる治療の参照ガイドは、あくまでも現時点における平均的な治療の方向性を示したものである。

#### 本邦 ITP の特徴に基づいた治療参照ガイド作成の経緯と特徴

本研究班で行った臨床研究「成人 ITP に対するピロリ菌感染率と除菌療法後の血小板増加効果」から得た知見では、ITP 436 症例中ピロリ菌陽性は 301 例 (69%) で、性差はないが加齢と共に陽性率は高くなり、中高年 ITP の 70%以上がピロリ菌陽性で、ITP としては特異な一群を形成している (9)。すなわち西欧に比し本邦の一般中高年齢者にピロリ菌陽性者の頻度が高く、これを反映して中高年齢の ITP にピロリ菌陽性率が高いことが本邦 ITP の特徴である。これら陽性症例に対する除菌による血小板増加反応は約 60%に認められる。その効果は長期間 (1 年以上) 持続し、他の ITP 治療の中止が可能となり、再発がほとんど認められない特徴がある。

このような背景に基づき血液凝固異常症研究班では、2004 年にピロリ菌陽性 ITP 症例に対する除菌療法の位置づけを含む、本邦の現状に合った ITP 治療ガイドライン (案) を作成した (19)。その後、世界的に除菌療法の有効性を示すエ

ビデンスが蓄積され、2010年5月ピロリ菌陽性ITPに対する除菌療法が保険適応となった。さらに国際的な共通認識に基づいたITP治療指針と米国血液学会ITP診療ガイドラインに採用された、トロンボポエチン受容体作動薬が最近国内でも承認を受けたのを機に、今回再改訂を行いITP治療の参照ガイドを作成した。(図1)

このITP治療の参照ガイドは以下の特徴を持っている。

(1) ピロリ菌陽性ITP症例の取り扱いを定めた、(2) 血小板数と臨床症状から治療の必要なITP症例を層別化した、(3) 治療目標を定め漫然とした治療を避けることを示した、(4) トロンボポエチン受容体作動薬の位置づけを定めた、(5) 保険適用と適用外使用を明示した、などである。

### 治療目標

下記の2つの目標を設定した。

- ①無治療で血小板数が10万/ $\mu$ l以上維持できる。
- ②治療中止(休薬)、あるいは維持量で血小板数3万/ $\mu$ l以上かつ出血症状がない。

基本的には必ずしも①への導入に固執するものではない。

すなわち止血に十分な血小板数を維持することが大切で、実際には副作用が少ない最小必要量の薬物治療、ないし治療中止(休薬)で②の基準を維持することを治療の目標とする場合が多い。

やむを得ず②を維持できない症例に対しては、出血症状を減少させることを治療の最低目標とする。

### 治療効果の判定基準

種々の治療による効果を国際的な共通認識に基づいた治療指針と同じ以下の基準に従い判定する。これにより、他施設、海外との治療効果の比較を可能とした。

血小板数は少なくとも1週間以上あけて2回以上測定した値を用いる(2回の測定値がいずれも基準を満す必要がある)。

完全寛解(CR)：血小板数が10万/ $\mu$ l以上で出血症状がない。

部分寛解(PR)：血小板数3万/ $\mu$ l以上かつ治療前値の2倍以上で出血症状がない。

無効(NR)：血小板数3万/ $\mu$ l未満または治療前値の2倍未満の増加、あるいは出血症状がある。

### 推奨度

各治療の推奨度は文献18を参考にした。推奨度はGRADE system(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)を用いており、その具体的な内容は表1に示した。

## ITP 治療の参照ガイド (図 1、2、表 2)

対象：成人 ITP で急性型、慢性型を問わない。

### 1. ヘリコバクター・ピロリ菌 (ピロリ菌) 陽性 ITP に対する治療

#### 1) ピロリ菌に関する検査

ピロリ菌の感染に関する検査をまず行う (緊急処置により小康状態が得られた症例を含む)。方法としては①尿素呼気試験 (UBT)、あるいは②便中ピロリ抗原など侵襲の少ない方法で検索する。健康保険上は、この 2 つを併用することが認められている。血清中のピロリ菌抗体の検索は、かならずしも現時点での感染を示すものではなく不向きである。

胃生検は的確にピロリ菌の診断が出来るが、血小板減少による出血の危険があるので避ける。

#### 2) ピロリ菌陽性 ITP に対する除菌治療 (推奨度：1B)

陽性例に関しては、通常の 3 剤併用の除菌療法 (プロトンポンプ阻害薬、クラリスロマイシン、アモキシシリン) を行う。

除菌療法：

アモキシシリン 1500mg

クラリスロマイシン 400mg

プロトンポンプ阻害薬 60mg (ランソプラゾール換算)

(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウムのいずれかを選択)

の 3 剤を 1 日 2 回 (朝食後、夕食後) に分服、7 日間 同時服用

- ・ 除菌療法の副作用として皮疹、下痢、嘔気などの消化器症状、出血傾向の悪化などに注意 (これらの頻度は低い)。
- ・ 血小板数  $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上の症例に行い、それ以下であれば副腎皮質ステロイド療法や免疫グロブリン大量療法などで、血小板数を  $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上に増加させてから行う (  $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$  未満の症例に除菌療法を行い出血症状が増悪した症例がある)。
- ・ 除菌終了後 4~8 週の間には尿素呼気試験、あるいは便中ピロリ抗原検査を行い、除菌が成功か否かを判定する。

除菌不成功例については、日本ヘリコバクター学会が推奨する 2 次除菌療法を行い、除菌に努める (20)。

治療成績：本邦研究班の成績では除菌成功例の 63% に、世界的には約 50.3% に血小板増加反応が認められている。(9, 21)

### 2. ITP 症例 (ピロリ菌陰性、あるいは除菌効果無効症例) に対する治療

血小板数と出血を主体とする臨床症状から治療の必要性を選択し、治療効果

判定を行う。

### 1) 治療対象症例の層別化

- ・血小板数 3 万/ $\mu$ l 以上で重篤な出血症状がない場合には無治療で経過を観察する。
- ・血小板数 2~3 万/ $\mu$ l で出血症状がなければ、1 ヶ月に 1 回程度の注意深い経過観察を行い、治療がいつでも行える状態にあることが必要である。
- ・以下の症例では、積極的治療対象となる。
  - ①重篤な出血症状（脳内出血、下血、吐血、血尿、多量の性器出血、止血困難な鼻出血、口腔内出血、外傷部位の止血困難など）、多発する紫斑、点状出血を伴う症例。
  - ②血小板数 2 万/ $\mu$ l 以下の症例。
  - ③血小板数 2~3 万/ $\mu$ l であっても出血傾向の有無にかかわらず、60 歳以上、高血圧症、或いは活動性の高い症例（肉体労働者、激しい運動する方など）。

### 2) 一般的対応

出血症状がある場合には肉体労働や運動などを避け安静を保つ。

高血圧症などの合併症がある場合には合併症のコントロールも平行して行う。

出血症状を増悪させる抗血小板薬、抗凝固薬の服用については、症例毎に慎重に対応する。

### 3) 治療

#### (1) First line 治療

##### 副腎皮質ステロイド療法（推奨度：2B）

本治療を行うに当たっては事前に高血圧、糖尿病、活動性感染症、慢性感染症、骨粗鬆症、高脂血症、免疫能低下状態、消化性潰瘍、などの合併症の有無を把握し、また副腎皮質ステロイド治療による副作用の発症に注意する。合併症のある場合には合併症のコントロール下で副腎皮質ステロイド療法を行う。

上記合併症のために本治療が選択出来ない場合は脾摘(Second line 治療)や、難治例に対する治療(Third line 治療)を選択し、出血の危険性の回避に努め QOL の向上を目指す。

##### ・投与量

初回使用量は、プレドニゾン換算 0.5~1mg/kg/day を 2~4 週間用いる。その後、血小板数の増加の有無にかかわらず、8~12 週かけてプレドニゾン 10mg/day 以下にまで漸減し、維持量とする。

維持療法中あるいは治療中止後に出血傾向や症状が増悪する場合には、ステ

ロイドの増量や再投与、緊急時の治療を行う。

骨粗鬆症、コントロール不良な高血圧症、糖尿病予備群、肥満、慢性感染症を合併している症例や60歳以上の高齢者では、初回副腎ステロイド投与量は0.5mg/kg/dayから開始することを推奨する。

#### ・治療の目標

副腎皮質ステロイド療法によりCRとなった症例に対しては、副腎皮質ステロイドを減量し、可能であれば中止する。CRに到達しない症例については生命予後に影響を与えない血小板数3万/ $\mu$ l以上を維持できる状態に、副腎皮質ステロイドを減量する。すなわち最低の維持量で経過を観察し、薬剤による副作用の軽減を含めたQOLを良好に保つことを目標にする。ステロイド無効例(NR)では、出血症状の軽減が維持できれば、副作用の点から休薬してもよい。

#### ・治療成績

約80%の症例が血小板数3万/ $\mu$ l以上に増加し、中でも約50%以上の症例が血小板数10万/ $\mu$ l以上となる。しかしステロイド減量に伴い血小板数は減少しステロイドを中止できる症例は10~20%とされる。

### (2) Second line 治療

脾臓摘出療法(脾摘) (推奨度: 1B)

#### 対象

- ・副腎皮質ステロイド治療効果が無効(NR)ないし部分寛解(PR)の一部で無治療、維持量で血小板数3万/ $\mu$ l未満の症例が目安となる。
- ・副腎皮質ステロイドによる副作用が強く、十分な治療が行えない症例(副腎皮質ステロイド不耐容症例)

#### 時期

脾摘を行う場合は、診断から6~12カ月以上経過した症例が望ましい。

#### 有効性を的確に予知する因子

種々の因子が検討されたが推奨できる因子はあきらかでない。

#### インフォームドコンセント(必須である)

術前対応の方法、術式、予後、有効率、手術時、術後の合併症、等を十分に説明する。

#### 術式

開腹手術に比し、手術侵襲が少なく、術後の回復も早く、医療経済的にも安価である腹腔鏡下での脾摘が推奨される。但し術式は外科医の判断にゆだねる。

再発の原因となりうる副脾の除去に努める。

## 術前管理

血小板数を 5 万/ $\mu$ l 以上にコントロールする。

方法として、①免疫グロブリン大量療法 (IVIg)、②血小板輸血などを、手術日を勘案し計画的に用いる。

具体的には術前 5~7 日前より IVIg 療法を開始し、血小板数増加が不充分的な症例に対しては血小板輸血 10~20 単位を手術直前あるいは手術中に輸血する。

## 合併症

消化管癒着によるイレウス、血栓症 (門脈血栓など)、感染症など

### 副作用としての感染予防、注意点

脾摘により肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌などに対して防御能が低下する。したがって予防的にこれらに対するワクチン接種を脾摘 4 週間前までに行うことが望ましい。

本邦では肺炎球菌ワクチンのみが保険適用となっている。

脾摘後の感染症は重篤化することが有り早期の対応が必要である。発熱など感染症が疑われる場合には早めに十分なペニシリン系、ニューキノロン系等の抗生剤の投与を行い、重症化に注意し経過観察を行う。

## 治療成績

80%に血小板増加反応が認められるが、約 20%が再発し、永続的効果は約 60%である (22)。本邦の研究班の報告では、5 年以上の最終観察時点で 56.1%が寛解を維持している (23)。

## 脾摘後療法

脾摘無効例に対して、脾摘後血小板数を 3 万/ $\mu$ l 以上に維持する目的で、維持量の副腎皮質ステロイドを継続使用する場合もある。

### (3) Third line 治療：各種薬物療法 (表 2)

#### 対象

- ・ First line 及び Second line 治療が無効 (NR) の症例
- ・ 脾摘の了解が得られない症例もしくは合併症により脾摘が困難な症例。
- ・ 副腎皮質ステロイド不耐用症例

#### 治療概念

多くは難治性 ITP 症例が対象となる。

難治性 ITP については定義の問題があり、その頻度については各報告によってまちまちで 5~30%とされている。本研究班の調査では、副腎皮質ステロイド療法、あるいは脾摘療法、その他の治療にも反応せず 2 万以下の血小板減少が 6 ヶ月以上続く症例と定義すると、ITP の約 5%が難治症例と推計された (24)。

Third line の治療に使用される薬剤の多くは（表 2）、健康保険未収載あるいは治験段階の薬剤が多く、特異な副作用が出現する可能性がある。中にはエビデンスレベルが低いものもあり、1~2 クール後、あるいは1~2 月で効果と副作用を評価し、効果がなければ他の薬剤を選択する。

さらに Third line の治療を 2~3 種類試みた後、無効であれば副腎皮質ステロイド維持量（プレドニゾン換算 5-10mg/day）のみで経過観察する場合もある。（以下の順序は使用順序を示すものではない）

① トロンボポエチン受容体作動薬（25, 26, 27, 28）（推奨度：1B）

ロミプロスチム：1~10  $\mu$ g/kg，毎週1回、皮下注射

エルトロンボパグ：12.5~50mg/day，1日1回、毎日内服（空腹時服用）

巨核球・血小板産生刺激因子であるトロンボポエチンの受容体に結合し、巨核球の成熟を促進し血小板産生を亢進させる薬剤である（25, 26）。

いずれも用量依存的に血小板増加反応を示す。一定用量投与により5~7日目から血小板数が増加し始め、12~16日目くらいに最大の血小板数となる。継続使用により血小板数の増加効果を維持することができる。難治症例の80%以上が血小板数5万/ $\mu$ l以上に増加し、出血が回避される。

Third line 治療の中では唯一保険適用のある薬剤であるが、作用機序からITPを治癒させる根本治療でなく、出血症状をコントロールすることに主眼を置いた治療薬剤で、長期に使用し続ける必要がある。

使用に際しては、以下の基本的注意事項が掲載されている。①血液疾患の治療に十分な経験をもつ医師のもとで使用する。②血小板数が正常範囲以下であっても血栓症、血栓塞栓症を起こすことがある。③脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓などの血栓症の既往のある症例や抗リン脂質抗体を有する症例には慎重投与する。④ITP以外の血小板減少症には使用が認められていない（急性ITPには適用はない）。⑤腎機能障害あるいは肝機能障害のある症例に対しては、慎重投与が必要。

これらの点を考慮すると共に、長期の安全性が確立されていない現状で本薬剤の有用性を高めるためには、以下の使用対象、使用法が推奨される。

対象例：多発する、あるいは重篤な出血症状、ないし血小板数が3万/ $\mu$ l未満の症例。妊産婦への安全性は確立していないので使用しない。

用量の目安：出血症状の軽減や血小板数が3~5万/ $\mu$ l以上に維持される最小量が適切な投与量となる。日常生活においては、血小板数を正常化させる必要はない。

エルトロンボパグに関しては、血中濃度が併用薬や食事の影響を受けやすく、使用については服薬時間、併用薬などの注意点を確認し処方する。

現時点ではトロンボポエチン受容体作動薬投与によるトロンボポエチンに対す



る阻害抗体の出現の報告はなく、一年以上の長期投与においても比較的安全に用いられている(28)。しかし一般的な副作用として、①使用中止後に血小板数は治療前値よりも低下し、その際出血傾向が増悪する例がある、②骨髄でレチクリン(細網)線維が増加する症例がある(投与を中止すれば回復するとの報告がある)、③白血病細胞の増殖を刺激する可能性、④重篤な血栓症の発症などがある。長期投与を余儀なくされる難治性 ITP に関しては、長期使用による安全性の検証が必要である。

### ②ダナゾール療法(保険適用外)

ITP の血小板増加反応に対する詳細な作用機序は、不明である。

通常は 200~400mg/day で治療するが、副作用を勘案し 200mg/day が推奨される。

最近ではダナゾール少量療法も試みられており(50~100mg/day)、反応には時間を要するが(6~8週)、副作用が少ない利点がある。

一方 600mg/day で開始し、経過と共に減量する方法で脾摘無効例の 63%(17/27例)が平均 119±45ヶ月寛解を維持し、多くは治療が中止可能との報告がある(29)。しかしこの量では肝機能障害、男性化など副作用も多く認められ治療継続が困難となる症例が多い。

副作用として肝障害、男性化作用による嗄声、多毛、血栓症、低エストロゲン症状などが起こる。

本邦では血小板数 5万/ $\mu$ l 以上の増加が 43%(24/56例)に認められたとの報告があり(30)、海外において長期の反応良好例が 41%(51/125例)に認められたと報告されている(31)。

### ③リツキシマブ療法(32, 33, 34, 35, 36)(保険適用外)

CD20陽性Bリンパ球に対するヒトマウスキメラ抗体で、主としてB細胞を障害し抗体産生を低下させる目的で使用される。

リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を週1回、4週間点滴静注する。

ITP においては 1998年の症例報告以来各国で散発的に成人の治療抵抗性 ITP に使用されているが、この内評価可能な 19報告、313例についてレビューされた(33)。それによると血小板数 5万/ $\mu$ l 以上に増加した症例は 62.5%、この内完全寛解は 46.3%に認められている。治療効果は 4~6週にかけて現れ、15~20%は部分寛解が 2ヶ月から 5年以上に渡って認められている。平均血小板増加反応期間は 10.5ヶ月で、10.5%が再発している。一般に完全寛解症例は再発が少ないのに対し、部分寛解例は再発が多く、ITP としての罹病期間の長い症例(15年以上)では反応が悪い傾向にある。

一方、脾摘の適応がある血小板数 2万/ $\mu$ l 以下の難治症例に、脾摘を行わずリツキシマブを用いた前方視的研究では、本剤のみの治療で 1年後 40%(24/60

症例)、2年後33%(20/60症例)の症例が、血小板数3万以上かつ治療前値の2倍以上を維持している(35)。

副作用として軽微なものが306例中66例(21.6%)に、生命に関する重篤例(grade3~4)が10例(3.7%)に、9例(2.9%)が死亡(grade5)している。死因の多くはITP治療に起因した肺感染症による呼吸不全や出血であるが、治癒に近い症例も多いので、副作用に対する対策を考慮した上で今後使用する価値があると考えられる(33)。B型肝炎ウイルス既感染症例、キャリアなどすでにウイルス感染症があきらかな症例には、劇症肝炎の発症につながる危険性があり、原則禁忌である。

最近リツキシマブ療法を受けた悪性リンパ腫、全身性エリテマトーデスなどで、50例以上の進行性多巣性白質脳症(PML)の報告がなされた。シクロホスファミドなど強力な免疫抑制療法を併用すると本症の発症リスクが高まる懸念があり、今後長期の経過観察が必要である(36)。

本邦では難治例を対象に保険適用外で使用され、治療効果が認められているが、まとまった研究報告はない。本剤の難治性ITPに対する有効性、安全性を明らかにする目的で、本邦では現在医師主導型の臨床試験が進行中で、その結果が待たれている。

#### ④シクロスポリン(保険適用外)

3mg/kg/dayを経口投与し血中トラフ値を100~200ng/mlになるように調節する。

血小板増加反応が80%以上(12症例中10例)に見られ、また60%以上が治療を中止しても血小板増加反応を維持しているとの報告がある(37)。

本邦でのまとまった成績の報告はない。

副作用として腎障害、高血圧、全身倦怠、肝障害、多毛、易感染性などがあり、腎障害例や高齢者には不向きである。

#### ⑤アザチオプリンあるいはシクロホスファミド(保険適用外)

アザチオプリン50~100mg/dayあるいはシクロホスファミド50~100mg/dayが維持量の副腎皮質ステロイドと併用投与される。

効果発現には少なくとも4週から8週が必要であり、これらの期間投与しても効果がなければ副作用が問題となるために中止する。

副作用としてアザチオプリンでは肝障害、シクロホスファミドでは出血性膀胱炎に注意するとともに、両薬剤に共通した副作用として造血障害、感染症などがある。

海外における脾摘後の治療抵抗性ITPに対する治療の系統的レビューによるとアザチオプリンでは血小板数5万/ $\mu$ l以下の症例では17%(18/109例)がCRとなり、47%(51/109例)がPR、シクロホスファミドでは27%(22/83例)

がCR、35% (29/83 例) がPR との報告があり有効率が高いが、本邦でのデータはない (38)。

⑥デキサメタゾン大量療法 (39, 40)、ステロイドパルス療法 (保険適用外)

デキサメタゾンを40mg/day, 連続4日間, 経口服用し, 2~4週間ごとに合計1~4サイクル続ける。10例の治療抵抗性症例に行われ、全例に血小板増加反応が認められ、少なくとも最終サイクル6ヶ月以内では血小板数が10万/ $\mu$ l以上維持されているとの報告があるが追試がない (39)。新規のITP症例に使用する試みもあるがその効果は世界的に認知されていない (40)。

副作用は副腎皮質ステロイド療法に準ずる。

ステロイドパルス療法は後述。

⑦ビンカルカロイド緩速点滴静注療法 (保険適用外)

ビンクリスチン (VCR) や, ビンブラスチン (VBL) が用いられる。

in vivo で自己の血小板にビンカルカロイドを取り込ませる目的で VCR 0.02~0.04mg/kg/day または VBL 0.1~0.2mg/kg/day を4~8時間かけて点滴する緩速点滴静注法を毎週1回、4~6週繰り返す (点滴ビンをアルミ箔などで遮光して行う)。

本療法開始5~10日後に血小板数が増加し始める。

副作用として末梢神経障害 (主に知覚障害)、麻痺性イレウス、骨髄抑制がある。

本邦では著効11% (3/27 例)、血小板数2万/ $\mu$ l以上の増加が44.4% (12/27 例)に認められている。外国では難治性症例59例中17例 (28.8%)にCR、31例 (52.5%)にPRを得たとの報告や (31)、血小板数3万/ $\mu$ l以下の34症例中6%がCR、50%がPRとの報告がある (38)。

3. 再発、急性増悪ITP症例に対する治療

ITPの治療中あるいは経過観察中に急性増悪 (急激な血小板減少による出血症状の出現など)、再発症例に対する治療。

重篤な出血や出血症状の頻度が多くなった場合には、副腎皮質ステロイドの増量、免疫グロブリン大量療法、血小板輸血などを適宜行う。すなわち

①緊急性がある場合：緊急時の治療項目のいずれかで対応する。

②緊急性に乏しい場合：副腎皮質ステロイドの再開、或いは増量を行うか、Third line 治療の中から副作用を考慮し、症例に適切と考えられる治療薬を適宜選択する。

4. 緊急時あるいは外科的処置などに対する対応

血小板数1万/ $\mu$ l以下で粘膜出血を伴う場合や、主要臓器内への出血 (脳、肺、消化管、泌尿器系、腹腔内など重篤な出血症状) や血小板数5万/ $\mu$ l以

下の手術時には一時的にでも血小板数を増加させることが必要である。具体的な出血症状として脳内出血、下血、吐血、血尿、多量の性器出血、止血困難な鼻出血、口腔内出血、外傷部位の止血困難な出血などが挙げられる。ちなみに外国では、手術時の血小板数は可能であれば10万/ $\mu$ l以上が望ましいとされている。通常の大手術では8万/ $\mu$ l以上、小手術では5万/ $\mu$ l以上、脳外科手術では10万/ $\mu$ l以上が経験に基づき推奨されている(表3)(17)。

## 1) 一般的対応

- ・入院加療
- ・高血圧があれば血圧のコントロール
- ・抗血小板薬、抗凝固薬の中止
- ・安静、物理的刺激を避ける
- ・必要に応じて月経を一時的に止める(経口避妊薬、プロゲステロン等)

## 2) 治療

### (1) 血小板輸血

緊急時に止血効果を得るには有用であるが、抗血小板抗体が存在するので輸注された血小板の寿命は短い。したがって免疫グロブリン大量療法を併用すると血小板増加効果が上がる。

### (2) 免疫グロブリン大量療法 (IVIg) (推奨度: 2B)

完全分子型免疫グロブリン 400mg/kg/day を5日間連続して点滴静注する。治療開始3日後位より血小板は増加し始め、平均7日後に一過性に最大値に達するが、血小板数が治療前値より増加している期間は2~3週間である。64%の症例は血小板数が10万/ $\mu$ l以上となり、5万/ $\mu$ l以上に増加を示す例は83%と、有用性が高い(41)。

最近ではより早い血小板数の増加を目的に欧米と同じように1000mg/kg/day、2日間の投与方法も行われているが、この投与方法に関する保険適用はない。

### (3) ステロイドパルス療法

メチルプレドニゾン 1g/day、点滴静注、連続3日間、

以後プレドニゾンを用いて漸減し、First line 治療の副腎皮質ステロイド療法を実施することが一般的である。

急性ITPに使用され効果を認めているが難治性ITPにも用いられ、約80%の症例で10万/ $\mu$ l以上に血小板数の増加が認められている。

反応は3日目くらいより現れるが、一過性である。

おわりに

今回本邦の実情に即したITP治療の参照ガイドを作成した。今後多くの症例で検討していただき、有用性、妥当性についてご意見をいただくことを願っている。また今後新たな治療薬剤の開発やエビデンスに基づいた治療法の研究によ